

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **05-194225**  
(43)Date of publication of application : **03.08.1993**

---

(51)Int.CI.                   **A61K 31/44**  
                                **A61K 9/20**  
                                **A61K 47/18**  
                                // **(A61K 31/44**  
                                **A61K 31:195 )**

---

(21)Application number : **04-322466**                   (71)Applicant : **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**  
(22)Date of filing : **05.11.1992**                   (72)Inventor : **OISHI NAOHIRO**  
   **SHIBATA TOSHIYUKI**  
   **IKEDA KUNIKI**

---

(30)Priority  
Priority number : **40332123**   Priority date : **07.11.1991**   Priority country : **JP**

---

## (54) STABILIZED ANTIULCER AGENT-CONTAINING PREPARATION

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a stabilized antiulcer agent-containing preparation by using both an amino acid and a buffering agent as stabilizers for a specific benzimidazole compound having an antiulcer activity but unstable against acids.

**CONSTITUTION:** A benzimidazole compound having an antiulcer activity but unstable against acids [especially preferably 2-[(2-pyridyl) methylsulfinyl] benzimidazole compound] is compounded with the acid or alkali salt of an amino acid such as glycine or L-alanine and a buffering agent (preferably disodium hydrogenphosphate) as stabilizers to obtain a stabilized antiulcer agent-containing preparation. The amino acid and the buffering agent as the stabilizers are preferably compounded in amounts of 0.01-10 pts.wt. and 0.01-20 pts.wt., respectively, per pt.wt. of the benzimidazole compound.

---

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The stable antiulcer drug content tablet to which an unstable bends imidazole system compound is made to come to blend the acid chloride of amino acid and amino acid or the alkali salt of amino acid, and a buffer with the acid which has an anti-ulcer operation as a stabilizing agent.

[Claim 2] The tablet according to claim 1 whose bends imidazole system compound is 2-[(2-pyridyl )methyl sulfinyl] bends imidazole system compound.

[Claim 3] The tablet according to claim 1 whose bends imidazole system compound is omeprazol, RANSOPURAZORU, or 2-[[4-(3-methoxy propoxy)-3-methyl-2-pyridyl] methyl sulfinyl]-1H-bends imidazole sodium salt.

[Claim 4] The acid chloride of amino acid and amino acid or the alkali salt of amino acid A glycine, A glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, L-threonine, DL-threonine, L-isoleucine, L-valine, L-phenylalanine, L-glutamic acid, L-glutamate acid chloride, L-sodium glutamate, It is an L-aspartic-acid, L-sodium aspartate, L-lysine, or L-lysine-L-glutamate. A buffer The alkali-metal salt of a phosphoric acid, tartaric-acid sodium, sodium acetate, A sodium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, sodium polyphosphate, a sodium pyrophosphate, The tablet according to claim 1 which is a metaphosphoric-acid potassium, a magnesium oxide, a magnesium hydroxide, a magnesium carbonate, a magnesium silicate, a calcium carbonate, an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, or aluminum glycinate.

[Claim 5] The tablet according to claim 1 which is a tablet, a granule, or a capsule.

[Claim 6] The tablet according to claim 1 whose buffer the acid chloride of amino acid and amino acid or the alkali salt of amino acid is a glycine, a glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, or L-sodium glutamate, and is disodium hydrogenphosphate.

[Claim 7] The tablet according to claim 1 which covers a 1 - two-layer undershirt coating layer to \*\*\*\* with which it makes it come to blend the acid chloride of a bends imidazole system compound, the amino acid which is a stabilizing agent, and amino acid or the alkali salt of amino acid, and a buffer, and comes to cover an enteric nature coating agent on it further.

[Claim 8] The claim 1 which contains a buffer if needed in the \*\* acid matter row which has buffer action in an undershirt coating layer, and a tablet according to claim 7.

[Claim 9] The tablet according to claim 8 whose buffer the \*\* acid matter which has the buffer action of an undershirt coating layer is a magnesium carbonate, a magnesium oxide, a magnesium hydroxide, a magnesium silicate, synthetic hydrotalcite, an aluminum hydroxide, aluminum glycinate, or an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, and is tartaric-acid sodium, sodium acetate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium carbonate, sodium polyphosphate, phosphoric-acid hydrogen 2 potassium, a sodium pyrophosphate, disodium hydrogenphosphate, phosphoric-acid 3 sodium, or phosphoric-acid 3 potassium.

[Claim 10] The claim 1 whose enteric nature coating agent is cellulose-acetate phthalate, hydroxypropyl methyl-cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose-acetate succinate, polyvinyl-acetate phthalate, carboxy methyl ethyl cellulose, or a methacrylic acid and an acrylic-acid copolymerization object, and a tablet according to claim 7.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [0001]

[Industrial Application] this invention relates to the stable antiulcer drug content tablet.

[Description of the Prior Art] The bends imidazole system compound which has H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase inhibitory action is useful as an antiulcer drug which suppresses gastric-acid secretion powerfully. Since it is powerful and continuous, the operation is the histamines H<sub>2</sub>, such as SHIMECHIJIN. It is observed as an antiulcer drug of the next generation which changes to an acceptor antagonist. Especially the gastric-acid secretion depressant action of the bends imidazole system compound indicated by JP,54-141783,A, JP,61-50978,A, JP,1-6270,A, etc. is powerful, and the usefulness on clinical is checked. However, the stability of these bends imidazole system compound is bad, unstable to temperature, humidity, and light in a solid state, and in the solution of an acid shell neutral region, it decomposes promptly and it is colored remarkably. Moreover, in tablets, such as a tablet, a fine-grain agent, a granule, a capsule, and powder, it is influenced by the other components under tablet prescription, and becomes unstable, and a daily content fall and coloring change arise. Furthermore, in coating a tablet and a granule among these tablets, combination nature with enteric nature bases (cellulose-acetate phthalate, hydroxypropyl methyl-cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose-acetate succinate, polyvinyl-acetate phthalate, a methacrylic acid, an acrylic-acid copolymerization object, etc.) is also bad, and it produces a content fall and coloring. Thus, although the enteric nature basis needed combination of other components, and to be coated in order to have manufactured the tablet for taking orally of a bends imidazole system compound, for the \*\*\*\*\* reason, tablet-izing was difficult for stability in the bad influence as mentioned above. Therefore, it is necessary to stabilize these appropriately in tablet-izing these compounds in an internal use form. In order to obtain the stable tablet of a bends imidazole system compound which has an anti-ulcer operation until now, Although many researches are made about a stabilizing agent and the stabilization methods, such as the method (JP,2-22225,A) of blending the method (JP,62-277322,A), magnesium oxide, and mannitol which blend the basic mineral salt of the method (JP,62-258320,A) of blending an alkaline reaction compound, magnesium, or calcium, development of a still more useful stabilization tablet is desired.

#### [0002]

[Means for Solving the Problem] When this invention persons examined various stabilizing agents wholeheartedly in view of such a situation for the purpose of stabilization of a bends imidazole system compound content constituent, by using amino acid and a buffer together, they find out that the above-mentioned technical problem is solvable, and came to complete this invention. That is, this invention relates to the stable antiulcer drug content tablet to which make an unstable bends imidazole system compound come to blend the acid chloride of amino acid and amino acid or the alkali salt of amino acid, and a buffer with the acid which has an anti-ulcer operation as a stabilizing agent. In this invention, as an unstable bends imidazole system compound in the acid which has an anti-ulcer operation 2-[(2-pyridyl)methyl sulfinyl] bends imidazole system compound, the compound specifically indicated by each aforementioned open official report etc. -- it is -- for example, omeprazol (5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-bends imidazole) RANSOPURAZORU () 2-[[[3-methyl-4-2 and 2-2-trifluoroethoxy-2-A pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-bends imidazole or 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl)methyl sulfinyl]-1H-bends imidazole sodium salt is mentioned.

[0003] In this invention with the acid chloride of amino acid and amino acid, or the alkali salt of amino acid A glycine, A glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, L-threonine, DL-threonine, L-isoleucine, L-valine, L-phenylalanine, L-glutamic acid, L-glutamate acid chloride, L-sodium glutamate, Although an L-aspartic-acid, L-sodium aspartate, L-lysine, or L-lysine-L-glutamate etc. is mentioned and these may be used together, a glycine, a glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, or L-sodium glutamate is desirable. A buffer means the additive which adjusts pH to the weak alkalinity of 8-9. for example, the alkali-metal salt (disodium hydrogenphosphate and phosphoric-acid hydrogen -- 2 potassium) of a phosphoric acid Phosphoric-acid 3 sodium, phosphoric-acid 3 potassium, a sodium dihydrogenphosphate, Tartaric-acid sodium, such as a potassium dihydrogenphosphate, sodium acetate, A sodium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, sodium polyphosphate, a sodium pyrophosphate, A metaphosphoric-acid potassium, a magnesium oxide, a magnesium hydroxide, a magnesium carbonate, a magnesium silicate, a calcium carbonate, and an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate (tradename: -- Qum Wright --) the consonance chemical industry or aluminum glycinate (tradename : GURISHINARU, the consonance chemical industry) is mentioned, and independent in these -- or disodium hydrogenphosphate is desirable although it can use together and use Moreover, to the bends imidazole system compound 1 weight section, although each loadings are a range with amino acid 0.01 - 10 weight sections, and desirable

buffer 0.01 - 10 weight sections, they are not limited to this. You may add the stabilizing agent of this invention with lubricants, such as surfactants, such as disintegrator, such as binders, such as excipients, such as the additive currently used widely on medicine manufacture, for example, a mannite, corn starch, and a crystalline cellulose, and hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxy-methyl-starch sodium (tradename : an EKUSU pro tab, Kimura industry), and carboxymethyl-cellulose calcium, a sodium lauryl sulfate, and TSUIN 80 (tradename), a magnesium stearate, and talc, etc. [0004] Although the constituent by this invention is obtained the acid chloride of a bends imidazole system compound, the amino acid which is a stabilizing agent, and amino acid or the alkali salt of amino acid and a buffer, and by mixing with the above-mentioned additive and water uniformly with a kneading machine as occasion demands further Beforehand the mixing method, for example to a bends imidazole system compound Amino acid, May mix with an additive what mixed with the acid chloride of amino acid or the alkali salt of amino acid, and the buffer, and What is necessary is just the way may add a stabilizing agent to what mixed with the additive with the bends imidazole system compound, and a stabilizing agent finally contacts a bends imidazole system compound uniformly. Obtained mixture is made into a granule by the wet agglomeration method, subsequently it tablets, and the uncoated tablet for tablets is obtained. Or it can corn using an extrusion granulating machine and, subsequently can consider as the nucleus granulatio for granules with a quince riser (product made from Fuji PAUDARU).

[0005] Thus, although it can consider as an enteric coated preparation by covering an enteric nature coating agent into the uncoated tablet and nucleus granulatio which were obtained, in order to lose the bad influence by the enteric nature coating basis, a 1 - two-layer undershirt coating layer is covered on an uncoated tablet and nucleus granulatio. As a basis for undershirt coating, a hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, etc. are mentioned, and the \*\* acid matter which has buffer action in an undershirt coating layer, i.e., a magnesium carbonate, a magnesium oxide, a magnesium hydroxide, a magnesium silicate, synthetic hydrotalcite, an aluminum hydroxide, aluminum glycinate, an aluminum hydroxide, a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, etc. can also add the aforementioned buffer if needed in a row. Moreover, as an enteric nature coating agent, cellulose-acetate phthalate, hydroxypropyl methyl-cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose-acetate succinate, polyvinyl-acetate phthalate, carboxy methyl ethyl cellulose, a methacrylic acid, an acrylic-acid copolymerization object (tradename : OIDORAGITTO), etc. are used. The tablet of the enteric nature which is the dosage forms which were suitable for internal use as mentioned above, and a granule can be obtained, and a capsule can be filled up with a granule, and it can consider as a capsule. Thus, even if it saves the obtained tablet for a long period of time, it has little change of appearance and shows the outstanding stability the fall of a content is also almost unstable. It can use for the medical treatment of the digestive organ ulcer of the mammalian which the tablet of this invention has the outstanding gastric-acid secretion depressant action and the outstanding anti-ulcer operation, and contains a man since toxicity is low etc.

[0006]

[Example] Although the example of an experiment and an example are given to below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited to these.

20ml water was made to distribute 100mg (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> and 12H<sub>2</sub>O) of disodium hydrogenphosphate which is example of experiment 1 omeprazol 100mg, 100mg of various amino acid, and a buffer, it saved at 25 degrees C, and dailyc appearance change of white suspension was investigated. Moreover, the dailyc appearance change in 25 degrees C was observed also about the contrast solution which does not contain one side of amino acid and a buffer.

[0007]

[Table 1]

表 1

		添加物質 (mg)	25°C、外観変化		
			1日	3日	7日
本 発 明	グリシン	100	白	白	白
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	100			
	L-アラニン	100	白	白	灰白
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	100			
	L-スレオニン	100	白	白	灰白
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	100			
	L-イソロイシン	100	白	白	白
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	100			
対 照 剤	L-フェニルアラニン	100	白	白	灰白
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	100			
	なし	-	淡紫	紫	黒紫
	ア ミ ノ 酸	グリシン	100	紫	紫
	L-アラニン	100	淡紫	紫	黒紫
	L-イソロイシン	100	微褐	紫	黒紫
	緩 衝 剤	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	200	淡褐	淡褐
	ポリリン酸ナトリウム	200	微褐	微褐	淡褐
	ピロリン酸ナトリウム	200	微褐	微褐	淡褐
	酒石酸ナトリウム	200	淡紫	紫	紫
	酢酸ナトリウム	200	微褐	淡紫	淡紫
	炭酸水素ナトリウム	200	白	微褐	淡紫
	リン酸水素二カリウム	200	淡褐	淡褐	淡褐
	炭酸マグネシウム	200	白	微褐	淡褐

[0008] Consequently, it compared independently [ amino acid or a buffer ], when both were used, coloring of omeprazol was suppressed, and it became clear that omeprazol is stabilized by combined use.

[0009] Omeprazol, a crystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, and the mannite were taken to the kneading machine among the example 1 following composition, and it mixed for about 20 minutes, and after kneading by adding the purified water of the proper quantity which dissolved a glycine and disodium hydrogenphosphate (Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> and 12H<sub>2</sub> O) in it, 50 degrees C dried for 30 minutes by the fluidized-drying in a plane. The granulatio of 14-24 meshes was obtained after dryness using the screen.

Omeprazol . 5. Zero Mg A glycine 2.5mg Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> and 12H<sub>2</sub> O 2.5mg A crystalline cellulose 4.0mg

Hydroxypropylcellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 0.5mg mannite 56.5mg \*\* Total 75.0mg. [0010] According to the example 1, granulatio was obtained for the example 2 following constituent. In addition, L-sodium glutamate and the sodium pyrophosphate were dissolved and blended with the purified water.

Omeprazol . 5. Zero Mg L-sodium glutamate 2.5mg Sodium polyphosphate 1.0mg A crystalline cellulose 4.0mg

Hydroxypropylcellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 0.5mg mannite 58.0mg \*\* Total 75.0mg. [0011] According to the example 1, granulatio was obtained for the example 3 following constituent. In addition, L-alanine and phosphoric-acid hydrogen 2 potassium (K<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub>) was dissolved and blended with the purified water.

Omepurazor . 5. Zero Mg L-alanine 1.5mg K2 HPO4 1.5mg A crystalline cellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 4.0mg hydroxypropylcellulose 0.5mg mannite 58.5mg \*\* Total 75.0mg. [0012] The granulatio obtained in the example 4 example 3 was coated with the following composition, and the granulatio of enteric nature was obtained. Performing undershirt coating 1 and 2 in the flow spray drier (Okawara) with the charge air temperature of 75 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 55 degrees C, enteric coating coated with the charge air temperature of 65 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 50 degrees C.

Granulatio of an example 3 . 75. Zero Mg Undershirt Coating 1 Hydroxypropyl Methyl Cellulose 3.5Mg Synthetic Hydrotalcite 1.5Mg Talc 0.5Mg Purified Water (64.5Mg)

Total . 5. Five Mg Undershirt Coating 2 Hydroxypropyl Methyl Cellulose 3.5Mg Titanium Oxide 2.5Mg Talc 0.5Mg Purified Water (64.5Mg)

Total . 6. Five Mg Enteric Nature Coating Hydroxypropyl Methyl-Cellulose Phthalate 10.7Mg Cetanol 0.5Mg Talc 1.8Mg Methylene Chloride (33.0Mg)

Ethanol (86.0mg)

Purified water (33.0mg)

Total 13.0mg \*\* Total 100.0mg. [0013] After mixing uniformly omepurazor, a mannite, an EKUSU pro tab, a sodium lauryl sulfate, and hydroxypropylcellulose among the example 5 following composition and kneading by adding the purified water of the proper quantity which dissolved L-isoleucine and the sodium pyrophosphate in it, 50 degrees C dried for 30 minutes by the fluidized-drying in a plane. The particle size regulation of the dry end of a granulation was carried out by the screen of 24 meshes, the magnesium stearate was added, and the 135mg [ per one lock ] tablet (uncoated tablet) was manufactured by the rotary system tableting machine after mixture.

Omepurazor . 20. Zero Mg L-isoleucine 3.0Mg Sodium Pyrophosphate 3.0Mg Mannite 99.2Mg EKUSU Pro Tab (Common Name : Carboxymethyl 8.0Mg Starch Sodium)

Sodium lauryl sulfate 0.3mg Hydroxypropylcellulose 1.0mg Magnesium stearate 0.5mg \*\* Total 135.0mg. [0014] The tablet (uncoated tablet) obtained in the example 6 example 5 was coated with the following composition, and the enteric coated tablets was obtained. The undershirt coating 1 and 2 coated with the charge air temperature of 70 degrees C, the exhaust-gas temperature of 40 degrees C, and pan rotational frequency 13rpm using the high coating machine (Freund Industrial). Enteric coating coated with the charge air temperature of 55 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 37 degrees C.

Tablet of an example 5 135.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methyl cellulose 1.5mg Qum Wright ( [ an aluminum hydroxide and ] common name : 0.4mg sodium-hydrogencarbonate coprecipitate)

Purified water (23.0mg)

Total 1.9mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methyl cellulose 3.1mg Titanium oxide 1.0mg Purified water (56.0mg)

Total . 4. One Mg Enteric Nature Coating Hydroxypropyl Methyl-Cellulose Phthalate 3.1Mg Cetanol 0.2Mg Talc 0.2Mg

Ethanol (35.0Mg)

Purified water (10.0mg)

Total 3.5mg \*\* Total 144.5mg. [0015] The nucleus granulatio shown in the example 7 following prescription was manufactured according to the example 1. In addition, the glycine and sodium pyrophosphate which were used as a stabilizing agent were dissolved and blended with the purified water. Disodium hydrogenphosphate (Na2 HPO4 and 12H2 O) was blended with Qum Wright during the undershirt coating 1 in order to prevent the combination change between an enteric coat and the omepurazor in nucleus granulatio. Film coating was performed using the flow spray drier (Okawara). Performing undershirt coating 1 and 2 with the charge air temperature of 75 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 55 degrees C, enteric coating coated with the charge air temperature of 55 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 40 degrees C.

Nucleus granulatio Omepurazor . 5. Zero Mg A glycine 2.0mg A sodium pyrophosphate 2.0mg A crystalline cellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 0.5mg mannite 52.5mg The total 70.0mg Undershirt coating 1

Hydroxypropyl methyl cellulose 3.2mg Qum Wright (aluminum-hydroxide - common-name: --) 1.2mg

Sodium-hydrogencarbonate coprecipitate <BR>Na2 HPO4 and 12H2 O 0.1mg Talc 0.5mg Purified water (60.0mg)

Total . 5. Zero Mg Undershirt Coating 2 Hydroxypropyl Methyl Cellulose 3.5Mg Titanium Oxide 1.0Mg Talc 0.5Mg Purified Water (65.0Mg)

Total 5.0mg Enteric nature coating OIDORAGITTO L-30D-55 (solid content) 15.0mg (common name : a methacrylic acid and acrylic-acid copolymerization object)

Polyethylene glycol 6000 1.3mg Tween 80 0.7mg Talc 3.0mg Purified water (50.0mg)

Total 20.0mg \*\* Total 100.0mg. [0016]

[Effect of the Invention] Although the stabilization effect was not obtained at all when the acid chloride of amino acid and amino acid or the alkali salt of amino acid, and a buffer were used independently, respectively and it blended with a bends imidazole system compound, by using these together, it was found out that a bends imidazole system compound is stabilized remarkably, and the antiulcer drug content tablet stabilized by these combined use was obtained.

---

[Translation done.]

CLIPPEDIMAGE= JP405194225A

PAT-NO: JP405194225A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 05194225 A

TITLE: STABILIZED ANTIULCER  
AGENT-CONTAINING PREPARATION

PUBN-DATE: August 3, 1993

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

OISHI, NAOHIRO

SHIBATA, TOSHIYUKI

IKEDA, KUNIKI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

N/A

APPL-NO: JP04322466

APPL-DATE: November 5, 1992

INT-CL (IPC): A61K031/44; A61K009/20 ;  
A61K047/18

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a stabilized antiulcer agent-containing preparation by using both an amino acid and a buffering agent as stabilizers for a specific benzimidazole compound having an antiulcer activity but unstable against acids.

CONSTITUTION: A benzimidazole compound having an antiulcer activity but unstable against acids [especially preferably 2-[(2-pyridyl) methylsulfinyl] benzimidazole compound] is compounded with the acid or alkali salt of an amino acid such as glycine or L-alanine and a buffering agent (preferably disodium hydrogenphosphate) as stabilizers to obtain a stabilized antiulcer agent-containing preparation. The amino acid and the buffering agent as the

stabilizers are preferably compounded in amounts of 0.01-10 pts.wt. and 0.01-20 pts.wt., respectively, per pt.wt. of the benzimidazole compound.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

----- KWIC -----

Document Identifier - DID:

JP 05194225 A

DERWENT-ACC-NO: 1993-278196

DERWENT-WEEK: 199335

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION

LTD

TITLE: Anti-ulcer agent - contains benzimidazole  
cpd., amino acid and buffer,  
giving good stability

PATENT-ASSIGNEE: YOSHITOMI PHARM IND  
KK[YOSH]

PRIORITY-DATA: 1991JP-0321230 (November 7,  
1991)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO            PUB-DATE

LANGUAGE     PAGES    MAIN-IPC

JP 05194225 A    August 3, 1993            N/A  
007        A61K 031/44

APPLICATION-DATA:

PUB-NO            APPL-DESCRIPTOR

APPL-NO            APPL-DATE

JP 05194225A    N/A

1992JP-0322466    November 5, 1992

INT-CL (IPC): A61K009/20; A61K031/44 ;  
A61K047/18 ; A61K031/44 ;  
A61K031:195

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 05194225A

BASIC-ABSTRACT: New anti-ulcer agent contg.

(1) benzimidazole cd. with  
antiulcer ability, unstable to acid, and (2) amino acid,  
acid salt of amino  
acid, or alkaline salt of amino acid, and a buffer, as  
stabilisers.

Pref. benzimidazole cpd is 2-((2-pyridyl) methyl  
sulphiny1)) benzimidazole  
cpd., omeprazole, lansoprazole, or 2-((4-(3-methoxy  
propoxy)-  
3-methyl-2-pyridyl) methyl  
sulphiny1)-1H-benzimidazole sodium salt. The  
amino  
acid, acid salt of amino acid, or alkaline salt of amino  
acid is glycine,  
glycine, hydrochloride, L-alanine, DL-alanine,  
L-threonine, DL-threonine,  
L-isoleucine, L-valine, L-phenyl alanine, L-glutamic  
acid, L-glutamic  
hydrochloride, sodium L-glutamate, or L-lysine; and  
the buffer is alkaline  
metal salt of phosphoric acid, sodium tartarate,  
sodium acetate, sodium  
carbonate, sodium bicarbonate, magnesium oxide,

magnesium hydroxide, calcium carbonate, or aluminium hydroxide.

USE/ADVANTAGE - Addn. of amino acid, acid salt of amino acid, or alkaline salt of acino acid, and the buffer can improve stability of benzimidazole cpd.; useful for treating for ulcers.

In an example, omeprazole (5.0mg), glycine (2.5mg), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.12H<sub>2</sub>O (2.5mg), crystalline cellulose (4.0mg), hydroxy propyl cellulose with low substitution level (4.0mg), hydroxy propyl cellulose (0.5mg), and mannitol (56.5mg) were formed into granule with 14-24 mesh  
CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0  
DERWENT-CLASS: B02 B05  
CPI-CODES: B06-D05; B10-B02C; B12-E08;

----- KWIC -----

Document Identifier - DID:

JP 05194225 A

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194225

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/44	A CL	7252-4C		
9/20	B	7329-4C		
47/18	J	7433-4C		
// (A 61 K 31/44 31:195)		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 7 頁)

(21)出願番号	特願平4-322466	(71)出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22)出願日	平成4年(1992)11月5日	(72)発明者	大石直寛 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(31)優先権主張番号	特願平3-321230	(72)発明者	柴田祀行 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(32)優先日	平3(1991)11月7日	(72)発明者	池田國樹 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 高宮城勝

(54)【発明の名称】 安定化された抗潰瘍剤含有製剤

(57)【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる、安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【効果】 酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物にアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を併用して配合した場合、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化され、着色が生じないことが見出された。その結果、これら安定化剤を用いることによって、安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られる。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる、安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【請求項2】 ベンズイミダゾール系化合物が2-[〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物である請求項1記載の製剤。

【請求項3】 ベンズイミダゾール系化合物がオメプラゾール、ランソプラゾールまたは2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩である請求項1記載の製剤。

【請求項4】 アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩がグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニン、L-スレオニン、DL-スレオニン、L-イソロイシン、L-バリン、L-フェニルアラニン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-リジンまたはL-リジン-L-グルタミン酸塩であり、緩衝剤がリン酸のアルカリ金属塩、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物またはアルミニウムグリシネットである請求項1記載の製剤。

【請求項5】 錠剤、顆粒剤またはカプセル剤である請求項1記載の製剤。

【請求項6】 アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩がグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニンまたはL-グルタミン酸ナトリウムであり、緩衝剤がリン酸水素二ナトリウムである請求項1記載の製剤。

【請求項7】 ベンズイミダゾール系化合物、安定化剤であるアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩および緩衝剤を配合させてなる核錠に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング剤を被覆してなる請求項1記載の製剤。

【請求項8】 アンダーコーティング層に緩衝作用を有する制酸性物質ならびに必要に応じて緩衝剤を含有する請求項1および請求項7記載の製剤。

【請求項9】 アンダーコーティング層の緩衝作用を有する制酸性物質が炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネットまたは水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物であり、緩衝剤が酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリ

2

リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、ピロリン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムである請求項8記載の製剤。

【請求項10】 腸溶性コーティング剤がセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースまたはメタアクリル酸・アクリル酸共重合物である請求項1および請求項7記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase阻害作用を有するベンズイミダゾール系化合物は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、

20 2シメチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、臨床上の有用性が確認されている。しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤処方中の他成分に影響され

30 不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤（セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、ポリビニルアセテートフタレート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物など）との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合

40 および腸溶性基剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、アルカリ反応化合物を配合する方法（特開昭62-258320号公報）、マグネシウムまたはカルシウムの塩基性無機塩を配合する方法（特開昭62-277322号公報）、酸化マグネシウムおよびマンニトールを配合する方法（特開平2-22225号公報）等、

3

安定化剤、安定化方法について多くの研究がなされているが、さらに有用な安定化製剤の開発が望まれている。

#### 【0002】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような事情に鑑み、ベンズイミダゾール系化合物含有組成物の安定化を目的として、種々の安定化剤について銳意検討を行ったところ、アミノ酸類と緩衝剤を併用することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物としては、2-[〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であって、たとえばオメプロラーゾール(5-メトキシ-2-[〔(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール)、ランソプロラーゾール(2-[〔(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール)または2-[〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩等が挙げられる。

【0003】本発明において、アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩とはグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニン、L-スレオニン、DL-スレオニン、L-イソロイシン、L-バリン、L-フェニルアラニン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-リジンまたはL-リジン-L-グルタミン酸塩などが挙げられ、これらを併用してもよいが、グリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニンまたはL-グルタミン酸ナトリウムが好ましい。緩衝剤とはpHを8~9の弱アルカリ性に調節する添加剤を意味し、たとえばリン酸のアルカリ金属塩(リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムなど)、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(商品名:クムライト、協和化学工業)またはアルミニウムグリシネット(商品名:グリシナル、協和化学工業)などが挙げられ、これらを単独または併用して用いることができる。

4

が、リン酸水素二ナトリウムが好ましい。また、それぞれの配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、アミノ酸類0.01~1.0重量部、緩衝剤0.01~1.0重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。本発明の安定化剤は、製薬上汎用されている添加剤、たとえば、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターーチナトリウム(商品名:エクスプロタブ、木村産業)、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツィーン80(商品名)等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤などと共に添加してもよい。

【0004】本発明による組成物はベンズイミダゾール系化合物、安定化剤であるアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩および緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤、水を練合機により均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予め20ベンズイミダゾール系化合物にアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添加剤を混和した後に安定化剤を添加してもよく、最終的にベンズイミダゾール系化合物に安定化剤が均一に接触する方法であればよい。得られた混合物を湿式造粒法により小粒とし、次いで打錠して錠剤用の素錠が得られる。あるいは押し出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー(富士パウダル社製)により顆粒剤用の核顆粒とすることができる。

【0005】このようにして得られた素錠、核顆粒に腸溶性コーティング剤を被覆することによって腸溶性製剤とすることができるが、腸溶性コーティング基剤による悪影響をなくすために、素錠、核顆粒上に1~2層のアンダーコーティング層を被覆する。アンダーコーティング用基剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、アンダーコーティング層には緩衝作用を有する制酸性物質、すなわち炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネット、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物など、ならびに必要に応じて前記の緩衝剤を添加することもできる。また、腸溶性コーティング剤としては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸・アクリル酸共重合物(商品名:オイドラギット)等が用いられる。以上のようにして、経口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤

5

を得ることができ、また顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても外観の変化が少なく、含量の低下もほとんどない優れた安定性を示す。本発明の製剤は優れた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、また毒性が低いので、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

## 【0006】

【実施例】以下に、実験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定され\*10

表 1

6

\*るものではない。

## 実験例1

オメプラゾール100mg、各種アミノ酸100mgおよび緩衝剤であるリン酸水素二ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )100mgを20mlの水に分散させ、25°Cに保存し、白色懸濁液の経日的外観変化を調べた。また、アミノ酸と緩衝剤の一方を含まない対照液についても25°Cにおける経日的外観変化を観察した。

## 【0007】

【表1】

		添加物質 (mg)	25°C、外観変化			
			1日	3日	7日	
本 発 明	グリシン	100	白	白	白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	100				
	L-アラニン	100	白	白	灰白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	100				
	L-スレオニン	100	白	白	灰白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	100				
	L-イソロイシン	100	白	白	白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	100				
	L-フェニルアラニン	100	白	白	灰白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	100				
対 照 剤	なし	-	淡紫	紫	黒紫	
	ア ミ ノ 酸	グリシン L-アラニン L-イソロイシン	100 100 100	紫 淡紫 微褐	紫 紫 紫	黒紫 黒紫 黒紫
	緩 衝 剤	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ボリリン酸ナトリウム ピロリン酸ナトリウム 酒石酸ナトリウム 酢酸ナトリウム 炭酸水素ナトリウム リン酸水素二カリウム 炭酸マグネシウム	200 200 200 200 200 200 200 200	淡褐 微褐 微褐 淡紫 微褐 白 淡褐 白	淡褐 微褐 微褐 紫 淡紫 微褐 淡褐 淡褐	淡褐 淡褐 淡褐 紫 淡紫 淡褐 淡褐 淡褐

【0008】この結果、アミノ酸または緩衝剤の単独に較べ、両者を用いるとオメプラゾールの着色が抑えられ、併用によりオメプラゾールが安定化されることが明らかになった。

## 【0009】実施例1

※下記組成のうちオメプラゾール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびマンニットを練合機に取り、約20分間混合し、それにグリシンおよびリン酸水素二ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )を溶解した適量の

※50

精製水を加えて練合を行った後、流動乾燥機中で50°C、30分間乾燥した。乾燥後、篩を用いて14~24\*

オメプラゾール	5.0 mg
グリシン	2.5 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	2.5 mg
結晶セルロース	4.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	56.5 mg
合 計	75.0 mg

## 【0010】実施例2

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、L-※

\*メッシュの顆粒を得た。  
※グルタミン酸ナトリウムおよびピロリン酸ナトリウムは精製水に溶解して配合した。

オメプラゾール	5.0 mg
L-グルタミン酸ナトリウム	2.5 mg
ピロリン酸ナトリウム	1.0 mg
結晶セルロース	4.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	58.0 mg
合 計	75.0 mg

## 【0011】実施例3

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、L-★

★アラニンとリン酸水素二カリウム(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)は精製水に溶解して配合した。

オメプラゾール	5.0 mg
L-アラニン	1.5 mg
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.5 mg
結晶セルロース	4.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	58.5 mg
合 計	75.0 mg

## 【0012】実施例4

実施例3で得た顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流々

☆動噴霧乾燥機(大川原社)中で給気温度75°C、排気温度55°Cで行い、腸溶コーティングは給気温度65°C、排気温度50°Cでコーティングを行った。

## 実施例3の顆粒

75.0 mg

アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
合成ヒドロタルサイト	1.5 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)
計	5.5 mg

アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
酸化チタン	2.5 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)
計	6.5 mg

腸溶性コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7 mg
セタノール	0.5 mg
タルク	1.8 mg

9		10
メチレンクロライド	(33.0mg)	
エタノール	(86.0mg)	
精製水	(33.0mg)	
計	13.0mg	
合 計	100.0mg	

## 【0013】実施例5

下記組成のうちオメプラゾール、マンニット、エクスプロタブ、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを均一に混合し、それにL-イソロイシンおよびピロリン酸ナトリウムを溶解した適量の精製水\*10を製造した。

オメプラゾール	20.0mg
L-イソロイシン	3.0mg
ピロリン酸ナトリウム	3.0mg
マンニット	99.2mg
エクスプロタブ(一般名:カルボキシメチルスターチナトリウム)	8.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
合 計	135.0mg

## 【0014】実施例6

実施例5で得られた錠剤(素錠)に下記組成のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング

1、2はハイコーティング(フロイント産業)を用い、給気※

実施例5の錠剤	135.0mg
<b>アンダーコーティング1</b>	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5mg
クムライト(一般名:水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物)	0.4mg
精製水	(23.0mg)
計	1.9mg
<b>アンダーコーティング2</b>	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
精製水	(56.0mg)
計	4.1mg

腸溶性コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1mg
セタノール	0.2mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)
計	3.5mg
合 計	144.5mg

## 【0015】実施例7

下記処方に示した核顆粒を実施例1に準じて製造した。なお、安定化剤として使用したグリシンとピロリン酸ナトリウムは精製水に溶解して配合した。腸溶皮膜と核顆粒中のオメプラゾールとの間の配合変化を防止する目的でアンダーコーティング1中にクムライトとリン酸水素★50を行った。

★二ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )を配合した。フィルムコーティングは流動噴霧乾燥機(大川原社)を用いて行った。アンダーコーティング1、2は給気温度75°C、排気温度55°Cで行い、腸溶コーティングは給気温度55°C、排気温度40°Cでコーティングを行った。

1 1

## 核顆粒

オメプラゾール	5. 0 mg
グリシン	2. 0 mg
ピロリン酸ナトリウム	2. 0 mg
結晶セルロース	4. 0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4. 0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0. 5 mg
マンニット	52. 5 mg
計	70. 0 mg

## アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 2 mg
クムライト(一般名:水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物)	1. 2 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	0. 1 mg
タルク	0. 5 mg
精製水	(60. 0 mg)
計	5. 0 mg

## アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 5 mg
酸化チタン	1. 0 mg
タルク	0. 5 mg
精製水	(65. 0 mg)
計	5. 0 mg

## 腸溶性コーティング

オイドラギット L-30D-55(固形分)	15. 0 mg
(一般名:メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)	
ポリエチレングリコール6000	1. 3 mg
ツイーン80	0. 7 mg
タルク	3. 0 mg
精製水	(50. 0 mg)
計	20. 0 mg
合計	100. 0 mg

## 【0016】

【発明の効果】アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤をそれぞれ単独で用いて、ベンズイミダゾール系化合物に配合した場合、安定化効果は\*

\*全く得られなかつたが、これらを併用することによつて、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化されることが見出され、これらの併用により安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られた。